

Impact de la chimiothérapie de masse au praziquantel sur l'infection due à *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni* à l'Office du Niger, Mali.

Impact of mass chemotherapy with praziquantel on *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* infections in Office du Niger, Mali.

Dabo A*, Sissoko M*, Audibert M**, Diakité M*, Diarra A**, Diallo M*, Doumbia S*, Landouré A**
Doumbo O*.

* Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odontostomatologie (FMPOS)/ Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires (DEAP). Bp. 1805 - Tel/Fax : (223) 222 81 09, Bamko, Mali.

** Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) / Département de Santé Communautaire (DSC).

Auteur correspondant : Dr Abdoulaye Dabo, FMPOS/DEAP - E-mail : adabo@mrtcbko.org

Résumé

BUTS. Le but de notre travail était d'évaluer l'impact de la chimiothérapie de masse au praziquantel sur la prévalence et l'intensité de *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma mansoni* à l'Office du Niger.

MATERIELS ET METHODES. C'était une étude transversale à deux passages au cours de laquelle nous avons comparé un groupe test de 7 villages traités en 1989 (n=2263) à un groupe contrôle de 7 villages (n=2342).

RESULTATS. Un an après traitement, les taux de prévalence de *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* et la double infection ont été réduits respectivement de 50%, 54% et 62,9%. La moyenne géométrique du nombre d'œufs de *S. haematobium* (MGO_{Sh}) a été réduite de 66,6% et celle de *S. mansoni* (MGO_{Sm}) de 43,4%. Toutefois, en dépit du traitement, les taux de prévalence de *S. haematobium* et *mansoni* demeuraient toujours supérieurs à 20% notamment chez les sujets âgés de 6-19 ans.

CONCLUSION. Ces résultats montrent qu'en zone irriguée, l'efficacité du praziquantel est fortement influencée par l'âge. Cette persistance de l'infection dans la population soulève de nombreuses questions liées à l'immunité et au comportement de l'hôte, à la biologie du parasite et à l'efficacité du praziquantel.

Mots clés : schistosomose, chimiothérapie, taux de réduction, Mali.

Summary

AIMS. This study was carried up to assess the impact of mass chemotherapy with praziquantel on the prevalence and intensity of *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* in Office du Niger.

MATERIALS AND METHODS. It was a cross sectional study with two passages about which we compared a test group of 7 villages (n=2342) treated in 1989 to a control group of 7 villages (n=2263).

RESULTS. One year after mass chemotherapy, baseline prevalence rates of *Schistosoma haematobium*, *Schistosoma mansoni* and those of the double infection decreased by 50%, 54% and 62,9% respectively. The geometric mean egg counts of *Schistosoma haematobium* (GMEC_{Sh}) was reduced by 66.6% and that of *Schistosoma mansoni* (GMEC_{Sm}) by 43.4%. However, in spite of mass treatment, the overall prevalence rates of *Schistosoma haematobium* and *mansoni* were always higher than 20% in young people aged of 6-19 years.

CONCLUSION. These data show that in irrigated area, efficacy of praziquantel is strongly affected by age. This persistence of infection in population raises up several questions according to host immunity, parasite biology and praziquantel efficacy.

Key words: schistosomiasis, chemotherapy, reduction rate, Mali.

INTRODUCTION : Les schistosomoses sont encore très largement répandues dans le monde où plus de 600 millions de personnes sont exposées parmi lesquelles plus de 200 millions en sont infectées [1]. L'ampleur et les conséquences morbides de la maladie ont conduit à la création des programmes nationaux de lutte dans de nombreux pays d'endémie. Au Mali, toutes les régions sont

touchées, mais c'est à l'Office du Niger que les deux principales espèces rencontrées, *S. haematobium* et *S. mansoni* sont endémiques [2]. Pour réduire la morbidité due aux schistosomoses et aux géo-helminthes chez les enfants d'âge scolaire par le traitement chimiothérapique [3], un réseau mondial dénommé « Initiative de Contrôle des Schistosomoses » (ICS) a été créé en 2001

pour soutenir l'action des programmes de contrôle de la schistosomose à travers toute l'Afrique au sud du Sahara [4]. La prévention et la réduction de la morbidité dues aux schistosomes explique la place de choix qu'occupe la chimiothérapie de masse dans de nombreux programmes à travers le monde [5]. Au Mali, si la stratégie est appliquée depuis 1982, notamment dans les zones de riziculture irriguée (Office du Niger, Baguineda) et autour des petites retenues (Bandiagara), son impact sur la transmission et la morbidité est mal connu. C'est ainsi que nous avons entrepris cette étude en vue d'évaluer son effet sur l'infection due à *Schistosoma mansoni* et *Schistosoma hæmatobium* dans la zone de riziculture irriguée de l'Office du Niger.

MATERIEL ET METHODES

Lieu d'étude : L'Office du Niger est une immense cuvette arrosée par deux défluent de la fleuve Niger (Fala de Molodo et Boky Wéré). Créé en 1932, l'Office du Niger couvre environ 55000 hectares de superficie aménagée. Le périmètre irrigué est divisé en 5 zones elles-mêmes subdivisées en 7 secteurs de production rizicole relativement autonomes. L'inondation des terres a entraîné une remontée du niveau de la nappe phréatique, ce qui rend difficile le creusement et l'entretien des puits et des fosses septiques et prédispose à une pollution de l'environnement.

Type d'étude : Il s'agissait d'une étude transversale à deux passages: décembre 1989- décembre 1990. Quatorze villages sur 30 que compte l'Office du Niger ont été tirés au hasard. Les quatorze villages ont été divisés en 2 groupes: un groupe test (G1) de 7 villages traités au praziquantel (40 mg/kg de poids corporel en prise unique) en décembre 1989 et un groupe contrôle (G2) de 7 villages non traités en 1989. Chaque village du groupe G1 a été ainsi apparié à un village du groupe G2 en fonction des zones de production rizicole (secteurs) et du type d'aménagement des parcelles.

Population d'étude : La population d'étude était composée par tous les individus âgés d'au moins 6 ans, soit 4605 personnes recensées en décembre 1989 contre 3772 en décembre 1990. Chaque famille était identifiée à partir du nom et du numéro du village. Chaque individu de la population éligible a reçu un numéro affilié à celui de sa famille et était identifié par le nom, le sexe et l'âge. Les analyses ont porté uniquement sur les sujets ayant accepté de donner des selles et/ou des urines.

Technique de recherche : Chaque investigation parasitologique était précédée d'une réunion d'information des villageois portant sur l'organisation et la procédure de l'enquête. L'enregistrement des individus était fait par famille, puis chaque membre de la famille recevait 2 sachets en plastic portant chacun son numéro d'identification (l'un pour les selles et l'autre pour les urines). Les urines étaient collectées le matin entre 10h et 14h. La recherche des oeufs de *S. hæmatobium* était faite après filtration de 10 ml d'urines à travers un papier whatman. Les filtres étaient ensuite colorés à la ninhydrine à 3% et lus au microscope (10x). Les selles étaient collectées le matin et la recherche des oeufs de *S. mansoni* était faite selon la technique de Kato-Katz. Pour la détermination de l'intensité de l'infection, nous avons constitué trois catégories: 0 = infections nulles; <50 oeufs/10ml d'urine ou <100 oeufs/gramme de selle = faibles infections; ≥50 oeufs/10 ml d'urine ou ≥100 oeufs/gramme de selle = fortes infections. Le contrôle de qualité des résultats était assuré par un autre microscopiste confirmé du laboratoire et portait sur la lecture de 10% des filtres et 10% des lames sélectionnés au hasard dans chaque échantillon. Les critères de jugement de l'impact du traitement étaient le taux de réduction de la prévalence, de l'intensité et le taux de participation des populations dans les deux groupes de traitement.

Analyse des données : Les données ont été saisies sur le logiciel DBASE III et analysées sur Epiinfo. L'analyse a été faite suivant la méthode des séries appariées. Le test de χ^2 de Pearson a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et celui de Mac-Nemar pour analyser la variabilité inter-espèces parasitaires chez des sujets ayant fourni en même temps des selles et des urines. Le test de Student et le test non paramétrique de Kruskal Wallis ont permis de comparer les moyennes.

Le travail a reçu l'approbation du comité d'éthique de la faculté de médecine, de pharmacie et d'odontostomatologie. A la fin de l'étude en 1990, tous les sujets éligibles de l'étude des deux groupes de villages ont été traités au praziquantel.

RESULTATS : Nous avons enregistré au total 4605 individus en 1989 contre 3772 en 1990 dans les deux groupes de villages. Le taux de participation des deux groupes de villages était statistiquement comparable en 1989 pour la collecte des urines (1825/2342 pour G1 vs 1734/2263 pour G2) et des selles (1326/2342 pour G1 vs 1246/2263

pour G2) ($p > 0,05$). Mais en 1990, il était significativement plus élevé dans les villages traités aussi bien pour la collecte des urines (1620/1896 dans le groupe G1 vs 1402/1876 dans le groupe G2) que pour la collecte des selles (942/1896 pour G1 vs 757/1876 pour G2) ($p = 10^{-3}$).

Infection due à *Schistosoma hæmatobium* : En 1989, 1825 participants ont fourni des échantillons d'urine pour la filtration. Le taux de prévalence de l'infection était comparable dans les deux groupes de villages ($p > 0,05$) (tableau I). Au total, 87,3% (1595/1825) des sujets ont été traités alors que 12% (219/1825) n'ont reçu aucun traitement parmi lesquels 44,2% (97/219) étaient porteurs d'œufs de *S. hæmatobium*. Le taux de participation au traitement restait comparable quel que soit le statut initial de l'infection des individus (infectés ou non). Une année après le traitement de masse, le taux de prévalence globale de l'infection était plus élevé dans les villages témoins que dans les villages tests ($p < 0,001$) (tableau I). Pendant que les prévalences ont été réduites de 50,4% après traitement, elles avaient plutôt augmenté de 1,5% dans les villages contrôles. La courbe de la moyenne géométrique du nombre d'œuf excrété ($MGNO_{Sh}$ ou densité de l'infection) et celle de la prévalence de l'infection montrent un pic chez les enfants âgés de 6-14 ans suivi d'une réduction générale des taux chez les sujets plus âgés ($p < 0,001$) (figure 1). Dans les villages traités, les taux de prévalence étaient toujours supérieurs à 20% notamment chez les sujets âgés de 6-19 ans, alors que la $MGNO_{Sh}$ était supérieure à 2 œufs chez les enfants âgés de 6-14 ans (figure 1). Le taux de prévalence des fortes charges parasitaires a été réduit de 87,3% dans les villages tests (données non présentées ici).

Infection due à *Schistosoma mansoni* : En 1989, 1326 participants ont donné des échantillons de selles parmi lesquels 696 (52,3%) étaient positifs pour *S. mansoni* (tableau I). Parmi les participants, 87,2% (607/696) ont été traités, alors que 24,4% (170/696) n'avaient reçu aucun traitement sur lesquels 53,5% (91/170) étaient infectés. La courbe de prévalence en fonction de l'âge montre un pic chez les sujets de 6-19 ans suivi d'une baisse significative des taux au delà de 20 ans ($p < 0,001$) (figure 2). En 1990, les taux de prévalence étaient significativement plus élevés dans les villages témoins ($p < 0,001$). En dépit de la chimiothérapie, le taux de prévalence de l'infection était supérieur à 25% chez les enfants et les adolescents âgés de 6-19 ans.

La $MGNO_{Sm}$ était relativement faible dans les deux groupes de village (figure 2).

La double infection à *Schistosoma hæmatobium* et *S. mansoni* : Le taux de prévalence des infections mixtes était aussi comparable entre les deux groupes de villages en 1989 ($p > 0,05$) (tableau I). Après traitement, le taux de prévalence globale était significativement plus élevé dans les villages témoins ($p < 0,001$) (tableau I). Dans deux villages contrôle, les prévalences ont même augmenté de 8% et 31% en décembre 1990 (données non présentées). La fréquence des doubles infections (42%) était plus élevée que celle des infections simples, soit 24% pour *S. hæmatobium* et 34% pour *S. mansoni*.

DISCUSSION : Le taux de participation était plus bas dans les villages contrôles en 1990 ($p < 0,001$) à cause probablement du manque d'intérêt manifesté pour l'étude par les populations non traitées. En règle générale, la collecte des urines était mieux acceptée que celle des échantillons de selles (70% de taux de couverture contre 45%). Des résultats similaires avaient été observés dans cette zone et ailleurs [6,7]. La pudeur et surtout la consommation de riz (source de constipation) comme base de l'alimentation des populations locales pourraient expliquer le faible taux de couverture des selles. L'un des avantages de la chimiothérapie de masse serait de traiter à la fois les sujets ayant donné les échantillons (selles et/ou urines) que ceux qui se seraient dérobés [8]. En rapport avec le diagnostic de l'infection, deux techniques semi-quantitatives (la filtration et le Kato-Katz) ont été utilisées pour déterminer la prévalence et l'intensité avant et après traitement dans les villages d'étude. Généralement, la probabilité de détecter une infection dépend de la quantité de l'échantillon (selle ou urine) examiné, des œufs présents, de la proportion des œufs détectés et de la distribution des œufs dans les excréta [9]. En dépit de ces restrictions, la filtration et le Kato-Katz sont les techniques préconisées pour les études communautaires [5]. Les taux de réduction observés après traitement (54,4% pour *S. hæmatobium* et 54,3% pour *S. mansoni*) étaient relativement faibles comparés à ceux habituellement rencontrés (70-90%) [10,11] tandis que les prévalences des deux espèces étaient supérieures à 20% chez les enfants et les adolescents âgés de 6-19 ans. Ce faible taux de guérison après traitement au praziquantel a été également observé dans deux villages Egyptiens où la prévalence de l'infection due à *S. mansoni* était passée de 58% et 69% à 45% indépendamment de la

dose de praziquantel [12]. Des résultats comparables ont été obtenus aussi au Sénégal où le taux de prévalence de *S. mansoni* a été réduit de 18% et l'intensité de 86% après administration d'une cure de praziquantel (40 mg/kg) [13]. A ces faibles taux de guérison, il a été proposé plusieurs hypothèses telles la faible sensibilité des méthodes de diagnostic (Kato-Katz et filtration) [14], l'existence d'une infection pré-patente au moment du traitement [15], la baisse de la sensibilité des souches de schistosomes au praziquantel, etc. Dans ce dernier cas, les résultats observés en laboratoire et sur le terrain sont mitigés [16,17]. La persistance des taux de prévalence élevée pourrait en outre être liée à l'intensité et à la rapidité de la réinfection notamment chez les enfants et les adolescents de 6-19 ans. Ces observations seraient confirmées par les résultats des enquêtes malacologiques qui donnèrent des taux d'infestation cercarienne de 8,8% chez *Bulinus truncatus* et 31,5% chez *Biomphalaria pfeifferi* [18]. Dans la même zone, les taux de réinfection due à *S. hæmatobium* étaient 7 fois plus élevés chez les jeunes personnes exposées (moins de 15 ans) que chez les adultes [19], et plus de 50% des scolaires se réinfectaient par les deux espèces, 7 mois après traitement [20]. Au cours de notre étude, les taux de prévalence ont été réduits à plus de 80% dans trois villages où on y avait désherbé les canaux d'irrigation, principaux gîtes à mollusques. Dans d'autres villages au contraire où la pollution des canaux était manifeste, les populations étaient infectées à plus de 60%. L'augmentation des taux d'infection de *S. hæmatobium* dans les villages témoins serait en rapport avec l'arrivée de nouveaux migrants infectés et/ou une plus forte participation des individus infectés à l'étude de contrôle en 1990. Par ailleurs, la réduction spontanée de la prévalence qui a été observée serait plutôt due à l'automédication des populations qui connaissent les vertus du praziquantel depuis 1982.

CONCLUSION : Notre étude portait sur l'évaluation de l'impact de la chimiothérapie de masse au praziquantel sur la prévalence et l'intensité de la schistosomose à l'Office du Niger. Cette stratégie a permis de réduire de façon significative le taux de prévalence et l'intensité de l'infection due à *S. mansoni* et *S. hæmatobium* dans les villages tests. Toutefois, en dépit du traitement, les taux demeuraient toujours supérieurs à 20% chez les sujets âgés de 6-19 ans. La persistance de l'infection dans la population soulève de

nombreuses questions qui mériteraient d'être élucidées en vue d'améliorer les taux de guérison.

Remerciements : Nous remercions sincèrement toutes les populations de l'Office du Niger et les équipes de l'Institut National de Recherche en Santé Publique (INRSP) (M. Sayon Keita, Sadio Poudiougou, Alpha Karembé et Abdoulaye Touré) et du Département d'Epidémiologie des Affections Parasitaires de la Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'OdontoStomatologie du Mali (FMPOS) pour la qualité des investigations. L'appui technique et/ou financier de l'INRSP, de la FMPOS, du Programme Spécial de Recherche et de Formation sur les Maladies Tropicales (Grant ID : ISG 91036).

Références

1. Chitsulo L, Engels D, Montessoro A, Savioli L. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop* 2000 ; 77 :41-51.
2. Brinkman UK, Werler C, Traoré M, Doumbia S & Diarra A. Experiences with mass chemotherapy in the control of schistosomiasis in Mali. *Tropical Medicine and Parasitology* 1988 ; (39) :167-174.
3. World Health Organization. Schistosomiasis and soil transmitted helminth infections. Fifty-fourth World Health Assembly, resolution WHA54.19. Geneva : World Health Organization.
4. Fenwick A, Savioli L, Engels D et al. Drugs for the use control of parasitic diseases : current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol* 2003 ; 19 : 509-515.
5. Organisation Mondiale de la Santé. Le rôle de la chimiothérapie dans la lutte contre la schistosomiase, *World health Organization*. Schistosomiasis, 1984 ; 83-70.
6. Traoré M. A study of the epidemiology of schistosomiasis in Mali, towards a rationally-based national control programme. Thesis, PhD, Faculty of Medicine, University of London, 1994 ; 218p.
7. Nokes C & Bundy DA. Compliance and abstinence in school children: implication for helminth control. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1993 ; 87 (2) : 148-52.
8. Hussein MH, Talaat M, El-Sayed MR, El-Edawi A & Evans DB. Who misses out with school-based health programmes? A study of schistosomiasis control in Egypt. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 1996 ; 90 (4) :362-65.
9. Barreto ML, Silva JTF, Mott K & Lehman JS Jr. Stability of fecal egg excretion in *Schistosoma mansoni* infection. *Transactions*

of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1980 ; 72, 181-187.

10. Gryseels B, Nkulikyinka L & Coosemans MH. Fields trials of praziquantel and oxfamiquine for the treatment of schistosomiasis *mansoni* in Burundi. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1987 ; 81 :641-644.

11. World Health Organization. The control of schistosomiasis. Report of the WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series, 1993b ; 830 : 1-86.

12. Abu-Elyazeed RR, Mansour NS & Campbell JR. The prevalence and intensity of *Schistosoma mansoni* infection among residents in two Egyptian villages, at two and twelve months post-treatment with 40 and 60 mg praziquantel per kg body weight at these two villages respectively, Journal of the Egyptian Society and parasitology 1988 ;28 (1): 9-16.

13. Stelma FF, Talla I, Sow S et al. Efficacy and side effects of praziquantel in an epidemic focus of *Schistosoma mansoni*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1995 ; 53 :167-170.

14. De Vlas SJ, Gryseels B, Van Oortmarsen GJ, Polderman AM & Habbema JDF. A model for variations in single and repeated egg counts in *Schistosoma mansoni* infections. Parasitology 1992 ; 104 :451-460.

15. Xiao SH, Catto BA & Webster LT. Effects of praziquantel on different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in vitro and

in vivo. Journal of Infectious Diseases 1985 ; 151 : 1130-1137.

16. Fallon PG, Sturrock RF, Capron A, Niang M & Doenhoff MJ. Diminished susceptibility to praziquantel in a Senegal isolate *Schistosoma mansoni*. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1995 ; 53 :61-62.

17. Fallon PG, Mubarak JS, Fookes RE et al. *Schistosoma mansoni* : maturation rate and drug susceptibility of different geographical isolates. Experimental Parasitology 1997 ; 86 :29-36.

18. Dabo A, Diop S & Doumbo O. Distribution des mollusques hôtes intermédiaires des schistosomiasis humaines à l'Office du Niger. II. Rôle des habitats dans la transmission. Bulletin de la Société de pathologie Exotique 1994 ; 87 :164-169.

19. Etard JF, Audibert M & Dabo A. Age-Acquired resistance and predisposition to reinfection with *Schistosoma haematobium* after treatment with praziquantel in Mali. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1995 ; 52 (6) :549-558.

20. Dabo A, Doucouré B, Koïta O, Diallo M, Kouriba B, Klinkert MQ, Doumbia S, Ogobara D. Réinfections par *Schistosoma haematobium* et *mansoni* à l'Office du Niger au Mali malgré la prise répétée de praziquantel. Médecine Tropicale 2000 ; 60 (4) :351-